UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1956 - N° 136

Réactions Surrénaliennes à l'Administration prolongée d'I.N.H. (Hydrazyde de l'acide isonicotinique) chez le rat

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE ET EXPÉRIMENTALE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 25 Juillet 1956

PAR

DEGABRIEL Jacques

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-Mer

Né à CHATEAUNEUF-SUR-CHARENTE, le 9 Mars 1931

Examinateurs de la Thèse

MM. SARIC, Professeur ..... *Président*

BONNIN, Professeur ..... *Juges*

MOUSTARDIER, Professeur ..... *Juges*

RIVIÈRE J., Agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, Rue Teulère

1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547307_0031

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1956 - N° 136

Réactions Surrénaliennes à l'Administration prolongée d'I.N.H. (Hydrazyde de l'acide isonicotinique) chez le rat

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE ET EXPÉRIMENTALE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 25 Juillet 1956

PAR

DEGABRIEL Jacques

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-Mer

Né à CHATEAUNEUF-SUR-CHARENTE, le 9 Mars 1931

Examinateurs de la Thèse

MM. SARIC, Professeur ..... *Président*

BONNIN, Professeur ..... *Juges*

MOUSTARDIER, Professeur ..... *Juges*

RIVIÈRE J., Agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23, Rue Teulère

1956

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. Dupérié, Chelle, G. Portmann.
DOYEN : M. Sigalas. — **ASSESSEUR** : M. Tayeau.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A. Mandoul, Andérodias, Rocher, Lande, Duvergey, Carles, Leuret Mauriac, Charrier, Dubreuil, Cruchet, Perrens, Beauvieux, Creyx

PROFESSEURS:

	MM.
Clinique médicale	De Grailly
—	Broustet
Clinique chirurgicale	Papin
—	Massé
Clinique d'accouchements	M. Rivière
Clinique gynécologique	Magendie
Anatomie pathologique et microscopie clinique	N.
Anatomie	Dufour
Anatomie générale et histologie	Mayer
Hygiène et Clinique de la tuberculose	Piéchaud
Médecine légale et médecine du travail	Dervillée
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	Reboul
Chimie	Mesnard
Matière médicale	J. Golse
Pharmacie	Vitte
Physiologie	Fabre
Clinique médicale des maladies des enfants	Fontan
Zoologie et parasitologie	Sigalas

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	Saric
Clinique ophtalmologique	Bessière
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	Pouyanne
Clinique médicale et des maladies infectieuses	Aubertin
Chimie biologique et médicale	Tayeau
Physique médicale et pharmaceutique	Piffault
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	Bonnin
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Joulia
Clinique des maladies des voies urinaires	Darget
Clinique des maladies nerveuses et mentales	Delmas-Marsalet
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	G. Portmann
Toxicologie et hygiène appliquée	Castagnou
Clinique odonto-stomatologique	Dubecq
Botanique et cryptogamie	Girard
Thérapeutique	F.-J. Traissac
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Dubarry
Carcinologie	Lachapèle

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. Blanquet (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. Mahon (Obstétrique), Pautrizel (Parasitologie), Mlle Rougier (Physiologie), M. Moustardier (Bactériologie)
M. Cazaux (Pharmacie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS:

	MM.
Anatomie pathologique	Léger
Anatomie	Rigaud
—	Cabanie
Biochimie médicale	Neuzil
Pathologie expérimentale	Faure

	MM.
Physique médicale	Duhamel
Pharmacie (Ire Section)	R. Golse
—	Romain
Pharmacie (2e Section)	Masquelier
—	Quilichini

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. Stoll (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Médecine générale	Bergouignan
—	Leng-Lévy
—	Moretti
—	Lavignolle
—	Martin-Dupont
—	David-Chaussé
—	J. Rivière
Chirurgie générale	Laumonier
—	Chavannaz
—	Villar
—	Tingaud
—	Depaulis
—	Darmaillacq

	MM.
Obstétrique	Chastrusse
—	Faugère
Ophtalmologie	Corcelle
Oto-rhino-laryngologie	Despons
—	M. Portmann
Dermatologie et syphiligraphie	Le Coulant
Pédiatrie et puériculture	Verger
Médecine légale et médecine du travail	L'Epée
Odonto-stomatologie	Benoit
Urologie	Lange
Neurologie et psychiatrie	Blanc
Pneumo-phtisiologie	Fréour

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	Laumonier
Accouchements	Chastrusse
—	Faugère
Puériculture	Verger
—	Péry
Législation pharmaceutique	Coustou
Cryptogamie	Laubie
Obstétricie sociale	Mahon
Organographie et physiologie végétale	Tempère
Chimie biologique analytique	Marquevielle
Chimie analytique	Babin
Pathologie chirurgicale	Villar
—	Chavannaz
—	Tingaud
—	Darmaillacq
—	Laporte

	MM.
Zoologie pharmaceutique	Bailenger
Physiologie	Benelli
Toxicologie et Hygiène	Mlle Larcebau
Phytopharmacie	Cortesi
Droit médical international	Auby
Médecine légale	L'Epée
Séméiologie médicale	Lavignolle
Séméiologie chirurgicale	Depaulis
Embryologie	Stoll
Pathologie médicale	Bergouignan
—	Lévy
—	Moretti
—	David-Chaussé
—	Rivière
—	Martin-Dupont

Le Secrétaire principal de la Faculté : Gayraud.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS ET MES CAMARADES
DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

A Mademoiselle M. AUBERTIN

Assistante au Laboratoire
de Pathologie Générale et Expérimentale

A NOS PROFESSEURS DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
ET DE LA FRANCE D'OUTRE-MER

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A Monsieur le Médecin Général de 2e Classe

LAHILLONNE

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et de la France d'Outre-Mer
Médecin des Hôpitaux Maritimes
Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945
Officier du Mérite Maritime

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe

CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et de la France d'Outre-Mer
Spécialiste des Hôpitaux Maritimes
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur Jean RIVIÈRE

Agrégé de Médecine Générale
Médecin Assistant des Hôpitaux

En le remerciant très sincèrement de son amabilité à notre égard et des conseils qu'il nous a prodigués pour la réalisation de ce travail.

Monsieur le Professeur G. MOUSTARDIER

Médecin des Hôpitaux Coloniaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Médaille de la Résistance Française
Médaille de la France Libre
Chevalier du Mérite Maritime
Médaille des Epidémies
Officier d'Académie

Monsieur le Professeur BONNIN

Professeur de Médecine Tropicale
et Clinique des Maladies Exotiques
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction Publique
Chevalier du Mérite Maritime

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur René SARIC

Professeur de Pathologie Générale et Expérimentale
Médecin des Hôpitaux
Officier de l'Instruction Publique

Nous lui exprimons notre gratitude pour le grand honneur qu'il nous a fait en nous inspirant le sujet de cette thèse, pour son aide, ainsi que notre respectueuse admiration pour ses qualités de médecin et d'homme qui resteront pour nous un exemple.

INTRODUCTION

KENDALL, en 1936, isolait du groupe des stéroïdes du cortex surrénal le composé E qui, en 1937, recevait la formule 17 hydroxy 11 déhydrocorticostérone ou Cortisone.

On s'aperçut ensuite que la cortisone possédait des propriétés anti-inflammatoires. Cette action antiphlogistique put être retrouvée chez certains composés chimiques. A une liste déjà longue, les recherches de DOMENJOZ, de GHIONE et BOLOGNESI, de R. SARIC, R. TESSIER, J. RIVIÈRE, la thèse de G. BERTHARION (thèse Bordeaux 1954) permirent d'ajouter l'hydrazide de l'acide isonicotinique (I.N.H.).

DOMENJOZ (5), en 1952, concluait que, chez le rat, l'I.N.H. à la dose de 50 mg par kilog de poids, a un effet inhibiteur net sur l'inflammation à la formol.

GHIONE et BOLOGNESI (8), en 1953, constataient l'action inhibitrice de l'I.N.H. sur l'œdème provoqué par l'injection intra-péritonéale d'albumine d'œuf.

R. SARIC, R. TESSIER, J. RIVIÈRE et G. BERTHARION (12) en 1954 constataient aussi que l'I.N.H. empêche chez le rat le développement de l'arthrite expérimentale au formol, tout en maintenant les glandes surrénales au repos. Cette action se manifeste encore, de façon égale, chez le rat surrénalectomisé, que l'animal reçoive ou non préalablement, une injection de désoxycorticostérone.

L'I.N.H. a donc paru « cortisone-like » sur le plan de son influence sur l'arthrite expérimentale au formol.

Il faut bien insister sur le fait que jusqu'à maintenant l'action « cortisone-like » de l'I.N.H. se limite à ses propriétés anti-inflammatoires jugées sur le test de l'arthrite au formol ou de l'œdème par injection intra-péritonéale d'albumine. Or nul n'ignore l'extraordinaire spectre d'activité de la cortisone. Parmi celles-ci une des plus classiques et surtout des plus contrôlables, réside en son action sur le cortex surrénal. On sait que dans certaines conditions expérimentales l'administration de cortisone entraîne chez l'animal un processus involutif des cortico-surrénales, selon des critères et des normes dont nous examinerons les différents aspects.

Nous avons donc étudié l'influence de l'I.N.H. sur le cortex surrénal selon le protocole que nous allons détailler. Dans une deuxième partie, nous en examinerons les résultats dont nous essaierons, en conclusion, de dégager une interprétation valable.

TECHNIQUES UTILISÉES

Le protocole de nos expérimentations fut le suivant :

Les animaux.

Notre travail porta sur des rats albinos adultes mâles et femelles dont le poids était de 200 grammes environ ; les animaux reçurent le régime standard du laboratoire (nourriture fournie par C.I.A.D.A.).

Organisation et durée des expériences.

L'expérimentation fut conduite de la façon suivante :

On disposait de cinquante mâles et de cinquante femelles qui furent répartis en cinq grandes séries de vingt animaux (dix mâles et dix femelles). Chaque série fut divisée en deux groupes (dix mâles, dix femelles) et chaque groupe en deux sous-groupes (cinq mâles, cinq femelles).

Un premier groupe recevait chaque jour 100 mg d'I.N.H. par kilog. de poids corporel (dose forte) et un second groupe, 10 mg par kilog. (dose faible).

La première série fut sacrifiée au bout d'un mois, la seconde au bout de deux mois et ainsi de suite jusqu'à la cinquième série qui fut sacrifiée à la fin du cinquième mois.

D'autre part, un lot de vingt femelles servit de témoins et permit de fixer le poids d'une surrénale chez la femelle à 24 mg (pesée immédiate après le prélèvement).

Pour les mâles, nous avons adopté le poids de 14 mg pour une seule surrénale dans les mêmes conditions de pesée. (D'après la thèse de Bertharion et Simonnet.)

Administration de l'I.N.H.

L'I.N.H. fut administré à ces animaux par l'intermédiaire de l'eau de boisson. Chaque sous-groupe de cinq rats recevait par 24 heures 100 cc d'eau (quantité intégralement absorbée). Le poids de ces animaux (200 g) permit de préparer deux solutions :

— Une solution forte : 1 gramme d'I.N.H. par litre ;

— Une solution faible : 0,1 gramme d'I.N.H. par litre ; qui permettaient l'administration de la quantité désirée d'I.N.H. En effet, par exemple, pour la solution forte (100 mg d'I.N.H. par kilog.), il fallait pour un rat de 200 grammes 20 mg d'I.N.H. Comme le rat buvait 20 cc par jour d'une solution à 1 gramme d'I.N.H. par litre, c'est-à-dire 20 mg pour 20 cc, il recevait la quantité désirée.

Tests utilisés.

Les animaux furent sacrifiés au pentobarbital de sodium administré par voie intra-péritonéale à la dose de 40 mg par kilog. de poids corporel (protocole exigé pour le dosage d'acide ascorbique).

Les surrénales sont aussitôt placées dans l'eau et disséquées sur papier filtre en conservant la capsule, puis pesées immédiatement.

Sur les dix surrénales obtenues dans chaque sous-groupes, huit sont aussitôt utilisées pour le dosage de l'acide ascorbique et deux autres conservées dans le formol neutre à 10 % pour l'étude histologique ultérieure.

Nous avons utilisé trois tests :

— Le poids des surrénales ;

— L'étude histologique (charge lipidique après coloration au Cérol B) ;

— Le dosage de l'acide ascorbique.

Dosage de l'acide ascorbique (*d'après Sayers*) (13).

On dissèque la surrénale pour enlever tout ce qui n'est pas strictement surrénalien sur papier filtre humide. On garde la capsule. On pèse la glande.

On place ensuite la glande dans un tube contenant 20 cc d'acide trichloracétique à 4 % et quelques grains de sable. On broie finement les tissus avec une baguette de verre. On ajoute ensuite 0,75 grammes de charbon de Norit au contenu du tube et on filtre.

Le dosage est pratiqué en double exemplaire, d'après la méthode de Roe et Kuether (11). On obtient le chiffre de l'acide ascorbique total (acide ascorbique réduit et acide déhydro-ascorbique).

Méthode de Roe et Kuether (11).

On prend 4 cc du filtrat de Norit et on ajoute à chaque tube 1 goutte de solution de thio-urée à 10 %. Un des tubes est gardé pour un essai à blanc et à l'autre on ajoute 1 cc de 2-4 dinitrophénylhydrazine. On le place dans un bain-marie à 37° et on l'y laisse exactement trois heures.

On le place ensuite dans un récipient contenant de la glace ainsi que le tube à blanc.

A chacun des tubes, on ajoute très lentement 5 cc d'acide sulfurique à 85 % goutte à goutte. Il est très important que la température ne s'élève pas de façon appréciable, il ne faut pas introduire d'autres matières organiques, ce qui entraîne des erreurs importantes.

On ajoute enfin au tube à blanc 1 cc de 2-4 dinitrophénylhydrazine. On agite vivement les deux tubes. On attend trente minutes et on peut lire enfin au photocolorimètre. Le filtre correct est celui qui transmet au maximum.

D'après COVIAN (4) qui utilise la méthodde de ROE et KUETHER, la valeur normale du taux d'acide ascorbique chez le rat mâle adulte normal est de 443 ± 28 mg pour 100 grammes de glande surrénale. (Nous n'avons pas trouvé de références au sujet des femelles.)

ETUDE DES POIDS SURRÉNALIENS.

Ces poids sont exprimés en milligrammes.

1. *Femelles.*

Animaux témoins :

18, 22, 19, 21, 26, 21, 22, 21, 28, 25, 26, 21,
15, 27, 25, **33**, 22, 18, 27, 26

Moyenne des poids des témoins : 24 mg

Doses fortes :

Animaux sacrifiés après un mois :

29, 36, 38, 36, **27**, **40**, 38, 27

Moyenne : 34 mg

Animaux sacrifiés après deux mois :

21, 28, 26, 25, 23, 28, 23, 30, 22, **31**

Moyenne : 26 mg

Animaux sacrifiés après trois mois :

30, **36**, **18**, 34, 25, 29, 27, 24, 25, 32

Moyenne : 29 mg

Animaux sacrifiés après quatre mois :

A partir de ce moment nous avons pesé les surrénales par groupes, et non plus une par une. Nous ne pouvons donc plus donner tous les chiffres.

Moyenne : 29 mg

Animaux sacrifiés après cinq mois :

Moyenne : 23 mg

Doses faibles :

Animaux sacrifiés après un mois :

28, 30, 33, **34**, **24**, 30, 30, 28, 35, 30

Moyenne : 29 mg

Animaux sacrifiés après deux mois :

21, 29, 26, 28, 25, 23, 23, 21, 24, **31**

Moyenne : 25 mg

Animaux sacrifiés après trois mois :

34, 30, 23, 25, **34**, 28, 27, 30, 24, **20**

Moyenne : 28 mg

Animaux sacrifiés après quatre mois :

Moyenne : 27 mg

Animaux sacrifiés après cinq mois :

Moyenne : 27 mg

2. *Mâles.*

Moyenne des animaux témoins : 14 mg
(d'après SIMONNET (14) et BERTHARION (2)

Doses fortes :

Animaux sacrifiés après un mois :

18, 21, 26, 18, **27**, **17**, 19, 21, 18, 23

Moyenne : 21 mg

Animaux sacrifiés après deux mois :

13, 16, 16, 15, 18, 16, 18, 15, 18, **19**

Moyenne : 16 mg

Animaux sacrifiés après trois mois :

18, **24**, 19, 18, 15, **14**, 20, 24, 18, 16

Moyenne : 19 mg

Animaux sacrifiés après quatre mois :

Moyenne : 16 mg

Animaux sacrifiés après cinq mois :

Moyenne : 19 mg

Doses faibles :

Animaux sacrifiés après un mois :

19, **20**, 16, 16, 16, 14, 16, 15, 17, **13**

Moyenne : 16 mg

Animaux sacrifiés après deux mois :

14, 16, 16, 17, 14, 15, 16, 16, 14, **19**

Moyenne : 16 mg

Animaux sacrifiés après trois mois :

27, 22, 21, 22, 21, 16, 12, 20, 14, **11**

Moyenne : 19 mg

Animaux sacrifiés après quatre mois :

Moyenne : 14 mg

Animaux sacrifiés après cinq mois :

Moyenne : 15 mg

En résumé, variations pondérales que l'on peut schématiser de la façon suivante :

Augmentation de 50 % chez les mâles et les femelles, au bout d'un mois, uniquement pour les doses fortes. Au bout

de deux mois, chez tous les animaux, le poids est pratiquement revenu à la normale et ne se modifie guère jusqu'à la fin de l'expérimentation.

Etude histologique.

Dans l'ensemble, l'étude histologique montre une hypervascularisation et une diminution de la charge lipidique. Au début, la topographie reste normale. Mais à partir du troisième mois, on voit apparaître un bouleversement architectural : il existe une désorientation trabéculaire. La vascularisation est toujours importante et la charge lipidique très diminuée. D'autre part, les granulations lipidiques sont anormales dans leur forme et dans leur nombre.

Dosage de l'acide ascorbique.

L'acide ascorbique a été dosé selon les techniques indiquées au chapitre concernant les méthodes.

Nous avons déjà noté que Covian donne comme valeur normale du taux d'acide ascorbique chez le rat mâle adulte normal 443 ± 28 mg pour 100 grammes de glande surrénale.

Les dosages effectués au Laboratoire de Pathologie Générale sur des animaux témoins nous ont donné les chiffres suivants :

400 mg pour 100 grammes de surrénale chez le mâle (345 à 456).

300 mg pour 100 grammes de surrénale chez la femelle (230 à 390).

1. Pour les femelles recevant 100 mg d'I.N.H. par kilog de poids, nous avons trouvé les chiffres suivants :

Animaux témoins.....	330 mg
Animaux sacrifiés après 1 mois.....	358 mg
— 2 —	472 mg

Animaux sacrifiés après	3 mois.....	286 mg
—	4 —	256 mg
—	5 —	305 mg

2. Pour les femelles recevant 10 mmg d'I.N.H. par kilog :

Animaux témoins.....		330 mg
Animaux sacrifiés après	1 mois.....	314 mg
—	2 —	426 mg
—	3 —	270 mg
—	4 —	301 mg
—	5 —	206 mg

3. Pour les mâles recevant 100 mg d'I.N.H. par kilog :

Animaux témoins.....		400 mg
Animaux sacrifiés après	1 mois.....	485 mg
—	2 —	522 mg
—	3 —	355 mg
—	4 —	363 mg
—	5 —	277 mg

4. Pour les mâles recevant 10 mg d'I.N.H. par kilog :

Animaux témoins.....		400 mg
Animaux sacrifiés après	1 mois.....	367 mg
—	2 —	425 mg
—	3 —	292 mg
—	4 —	373 mg
—	5 —	225 mg

Il semble que dans tous les lots en expérience, le taux d'ascorbie surrénalienne s'accroisse au cours des deux premiers mois, surtout pour les doses fortes, atteignant son maximum à la fin du deuxième mois, puis on assiste à la chute de la concentration cortico-surrénalienne en acide ascorbique chez tous les animaux, chute qui paraît profonde au bout de cinq mois.

DISCUSSION

A) Rappel des données connues sur l'atrophie cortico-surrénale après administration de cortisone.

1. *Expérimentation chez l'animal.*

Les expériences de Ingle, Higgins et Kendall (9) ont montré l'atrophie du cortex surrénal chez le rat après administration de fortes doses de cortine.

Ces auteurs utilisèrent des rats mâles de 200 grammes environ. La cortine fut administrée par l'intermédiaire de l'eau de boisson, cette voie étant, d'après les auteurs, plus active que les injections sous-cutanées.

— Dans une première expérience il fut employé cinquante rats. Ceux-ci furent divisés en groupes de cinq qui recevaient 1, 2, 3... 10 cc de cortine. Tout ceci par jour et pendant sept jours.

Il fut ajouté un autre groupe de six animaux qui en plus de 10 cc de cortine chaque jour reçurent 1 cc d'A.C.T.H. par voie intra-péritonéale.

Dans cette expérience, 1 cc de cortine correspondait à 75 grammes de glande surrénale.

— Dans une deuxième expérience, il fut employé dix-huit rats qui reçurent la même préparation. Deux rats furent tués à chaque intervalle suivant : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 et 28 jours.

— Dans une troisième expérience, les auteurs employèrent deux composés chimiquement purs connus sous les dénominations de A et B, isolés du cortex et ayant une activité cortisonique. Ces composés furent testés sur le cortex surrénal du rat normal.

2 rats recevaient 3,3 mg de composé A chaque jour ;

2 rats recevaient 3,3 mg de composé B chaque jour ; ceci pendant une semaine et par l'intermédiaire de l'eau de boisson.

Tous les rats furent sacrifiés par saignée et les deux surrénales de chaque animal pesées ensemble. D'après ces expériences, il y a une relation entre les poids des surrénales et les doses de cortine.

Plus les quantités de cortine sont fortes plus les poids diminuent, les auteurs donnant toujours un chiffre correspondant au poids de deux surrénales.

Après une semaine, les rats qui recevaient 2 cc avaient des surrénales qui pesaient 26 mg.

Après une semaine, ceux qui recevaient 5 cc avaient des surrénales qui pesaient 17,4 mg. Enfin ceux qui recevaient 10 cc avaient des surrénales qui pesaient 15 mg.

En ce qui concerne les animaux qui recevaient cortine + A.C.T.H., les surrénales pesaient 25,4 mg après sept jours, c'est-à-dire un poids très légèrement moindre que celui des animaux normaux. La deuxième expérience confirme ces données :

Si la quantité de cortine augmente, les poids des surrénales baissent en proportion. Ceci est vrai jusqu'au quatorzième jour. Les animaux traités après le quatorzième jour ne montraient pas atrophie plus grande que les autres.

La troisième expérience est identique dans ses résultats et montre une atrophie comparable.

Avec le composé A les surrénales pèsent 16 mg

Avec le composé B les surrénales pèsent 15 mg

Au point de vue histologique, l'atrophie indiquée par le poids est d'origine corticale. Le cortex n'a que la moitié de l'épaisseur normale. Les cellules sont beaucoup plus petites, les inclusions lipidiques inexistantes, la capsule est amincie et plissée. Au total, cette atrophie est très peu différente de celle produite par l'hypophysectomie, ce qui est un point important à souligner.

En résumé :

Il y a atrophie de la cortico-surrénale sous l'action de fortes doses de cortine et cette atrophie est d'autant plus marquée que les doses augmentent davantage.

Les composés A et B produisent en une semaine une atrophie égale.

L'atrophie est limitée au cortex et est égale à l'atrophie produite par l'hypophysectomie.

Si on ajoute l'A.C.T.H., il n'y a pas d'atrophie.

Wells et Kendall, en 1940, montrent que l'administration de 1 mg du composé E au rat normal entraîne une suppression de la croissance et une diminution marquée de la taille des surrénales.

Winter, Silber et Stoerk (17) en 1950, ont aussi étudié l'atrophie de la surrénale chez le rat après administration de cortisone. Sous l'influence de 3 mg de cortisone par jour, l'atrophie atteint 40 % en poids au bout de 10 jours et 50 % au bout de 6 semaines.

D'après ces auteurs, la cortisone fait profondément tomber le taux de l'acide ascorbique. Il y a une perte virtuellement complète des lipides des zones fasciculée et réticulée. Stebbins (16) donne à des rats 3 mg de cortisone par jour.

Après 10 à 42 jours de traitement, la déplétion lipidique est très marquée dans la zone interne du cortex.

Après 42 jours de traitement, les cellules des couches internes du cortex ont subi une lyse presque complète.

La cortico-surrénale reprend sa structure et sa charge lipidique normales environ 15 jours après la fin du traitement.

LEWIS (9 *bis*), dans un travail expérimental, a voulu étudier l'importance relative du mécanisme par lequel le composé E réduit la taille de la cortico-surrénale et son activité fonctionnelle mesurée par la concentration en cholestérol.

Des rates de 8 semaines hypophysectomisées reçoivent 3 injections quotidiennes de 0,4 mg d'A.C.T.H. pendant 20 jours et une injection quotidienne de 1,25 mg de composé E en solution aqueuse.

Vingt rates de 8 semaines reçoivent 1,25 mg de composé E quotidiennement pendant 20 jours.

Le dosage du cholestérol a été effectué par la méthode de PETERS et VAN SLYKE. Les résultats ont été les suivants :

	Poids surrénal (toujours pour deux surrénales)	*Concentration du cholestérol en mg pour 10 mg*
	—	—
Animaux normaux	33,8	5,2
A. normaux + composé E...	22,9	7,2
A. hypophysectomisés + A.C.T.H.	26,7	11,8
A. hypophysectomisés + A.C.T.H. + composé E..	27,9	11,6

En conclusion, LEWIS estime qu'il n'y a pas d'effet direct mais effet par inhibition de la production d'A.C.T.H.

2. *En pathologie humaine : l'asthénie après cortisone.*

En 1950, SPRAGUE (15) étudie la dépression de la cortico-surrénale après traitement par la cortisone chez des malades

atteints de spondylite et d'arthrite rhumatismale. Il découvre quatre types :

1. Asthénie suivant l'arrêt de la cortisone commençant de quelques jours à une semaine après l'arrêt de la cortisone. L'asthénie peut persister quelques jours ou quelques semaines mais éventuellement diminuer. Bien que cette asthénie ne puisse être attribuée de façon certaine à l'insuffisance cortico-surrénale, aucune autre raison n'a pu être notée chez ces malades.

2. Diminution des 17 cortico-stéroïdes pendant et après la cortisonothérapie. A l'exception des cas dans lesquels l'élimination des 17 C.S. était initialement basse, il y avait constamment une diminution rapide des 17 C.S. urinaires, peu après le début de l'administration de cortisone à la dose de 100 mmg par jour.

3. Diminution de la réponse à l'A.C.T.H. (Test de THORN).

Avant la cortisone, la réponse à 25 mg d'A.C.T.H. est normale chez tous les malades. Durant le traitement, la réponse est normale seulement chez deux malades sur huit. Après l'arrêt du traitement, la réponse est normale dans six cas et anormale dans sept cas.

4. Atrophie anatomique des cortico-surrénales.

On note une diminution du poids, une déplétion des lipides, en particulier dans la fasciculée (la glomérulée est intacte).

BENNETT (1 *bis*) a remarqué que les glandes avaient l'aspect macroscopique et microscopique des surrénales soumises à l'insuffisance pituitaire.

En 1951, ANTOPOL écrit (1) : « La suppression de l'activité cortico-surrénale sous l'influence de la cortisone peut devenir cliniquement évidente, non seulement après l'arrêt

de la cortisone mais durant son administration, puisque l'atrophie cellulaire peut intéresser non seulement la production de cortisone mais encore la production des autres stéroïdes nécessaires ».

La même année, Mac Intosh (10) écrit : « Après l'arrêt de la cortisonothérapie, il y a souvent une période d'asthénie sévère et occasionnellement, quand un acte opératoire survient à ce moment, la mort survient sans raison apparente. Cela suggère qu'après un traitement cortisonique le malade ressemble à un addisonien qui tolère mal une agression quelconque. »

En 1952, Fraser (7) publie l'observation d'un homme de 36 ans qui avait reçu 1.200 mg de cortisone pendant dix jours, puis 100 mg trois fois par semaine pendant six mois et enfin 25 mg deux fois par jour deux mois avant une arthroplastie de la hanche. Il y eu décès post-opératoire et l'on constata à la nécropsie une atrophie cortico-surrénale bilatérale.

Au microscope, les trois couches de la cortico-surrénale sont identifiables mais chacune est notablement diminuée de largeur. Pas de changements appréciables des cellules corticales. Il y a atrophie de la médullaire.

Mais Bennett (1 *bis*) écrit en 1953 : ... « l'atrophie cortico-surrénale est caractérisée par l'association d'une diminution de poids de la glande et une déplétion lipidique, alors que l'A.C.T.H. entraîne des modifications inverses.

» ... dans les modifications dues à la cortisone, la déplétion lipidique débute dans la fasciculée pour atteindre la totalité de la glande. Apparemment, il n'y a pas de diminution du nombre des cellules, mais rétrécissement de ces cellules et perte de leurs lipides. Il n'y a pas de modifications médullaires. Les modifications ainsi décrites, constituant ce que l'on appelle l'atrophie surrénalienne, indiquent une dysfonction du cortex. Cette dysfonction est réversible. »

B) Données connues sur l'action de l'I.N.H. sur la surrénale.

1. *Sur le plan expérimental.*

Nous avons déjà esquissé ce paragraphe dans notre introduction.

En 1952, Domenjoz (5) étudie l'arthrite au formol (ou formaline). L'I.N.H. est injecté par voie sous-cutanée en une dose unique de 50 mg par kilog 30 minutes avant l'injection sous l'aponévrose de l'articulation tibio-tarsienne de 1/10 de cc de formol à 3 %. L'I.N.H. a une action inhibitrice nette, action vérifiée par la pléthysmographie.

En 1953, Ghione et Bolognesi (8) provoquent chez le rat un œdème par injection intra-péritonéale d'albumine d'œuf à la dose de 1 cc par 100 grammes de poids corporel. L'I.N.H. injecté intra-musculaire 30 minutes avant à la dose de 4 mg par kilog de poids a une action inhibitrice sur l'œdème.

En 1954, R. Saric, R. Tessier, J. Rivière et G. Bertharion (12) reprennent le problème du rôle inhibiteur de l'I.N.H. sur les arthrites au formol chez le rat. Ils analysent le mécanisme de cette action en utilisant des rats normaux ou surrénalectomisés et en enregistrant les variations pondérales, histologiques et histométriques de la cortico-surrénale. L'ensemble de ces recherches porte sur plus de 300 animaux..

Au total, les auteurs concluent que l'I.N.H. empêche chez le rat le développement de l'arthrite expérimentale au formol tout en maintenant les surrénales au repos. Cette action est semblable si l'animal est surrénalectomisé et qu'il ait reçu ou non préalablement une injection de dàsoxycorticostérone. L'I.N.H. injecté seul ne provoque pas d'excitation fonctionnelle des cortico-surrénales. Les résultats sont comparables à ceux que l'on obtient avec la cortisone, dans les mêmes conditions.

Donc tous les auteurs qui ont étudié cette question sont d'accord pour affirmer l'effet antiphlogistique puissant de l'I.N.H. Ces propriétés antiphlogistiques sont analogues à celles de la cortisone, dans ces conditions tout au moins.

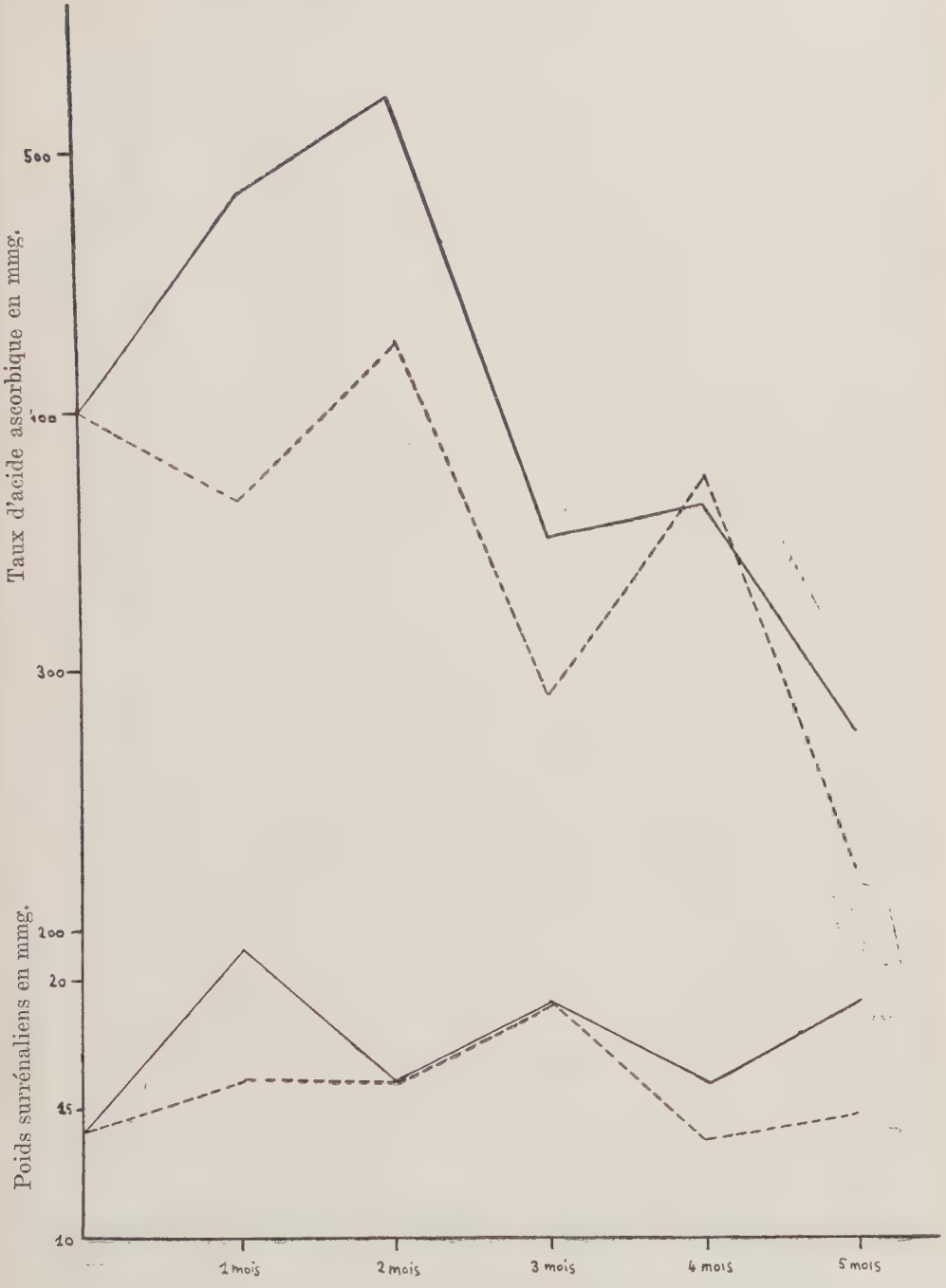
2. *Sur le plan clinique.*

L'effet euphorisant et eutrophique de l'I.N.H. chez les tuberculeux est une des raisons qui avaient conduit à attribuer à l'I.N.H. une action directe ou indirecte sur la cortico-surrénale. Mais l'étude systématique du bilan surrénal fonctionnel n'apporte pas d'éléments probants. Il est bon de signaler que les travaux publiés portent sur un petit nombre de cas.

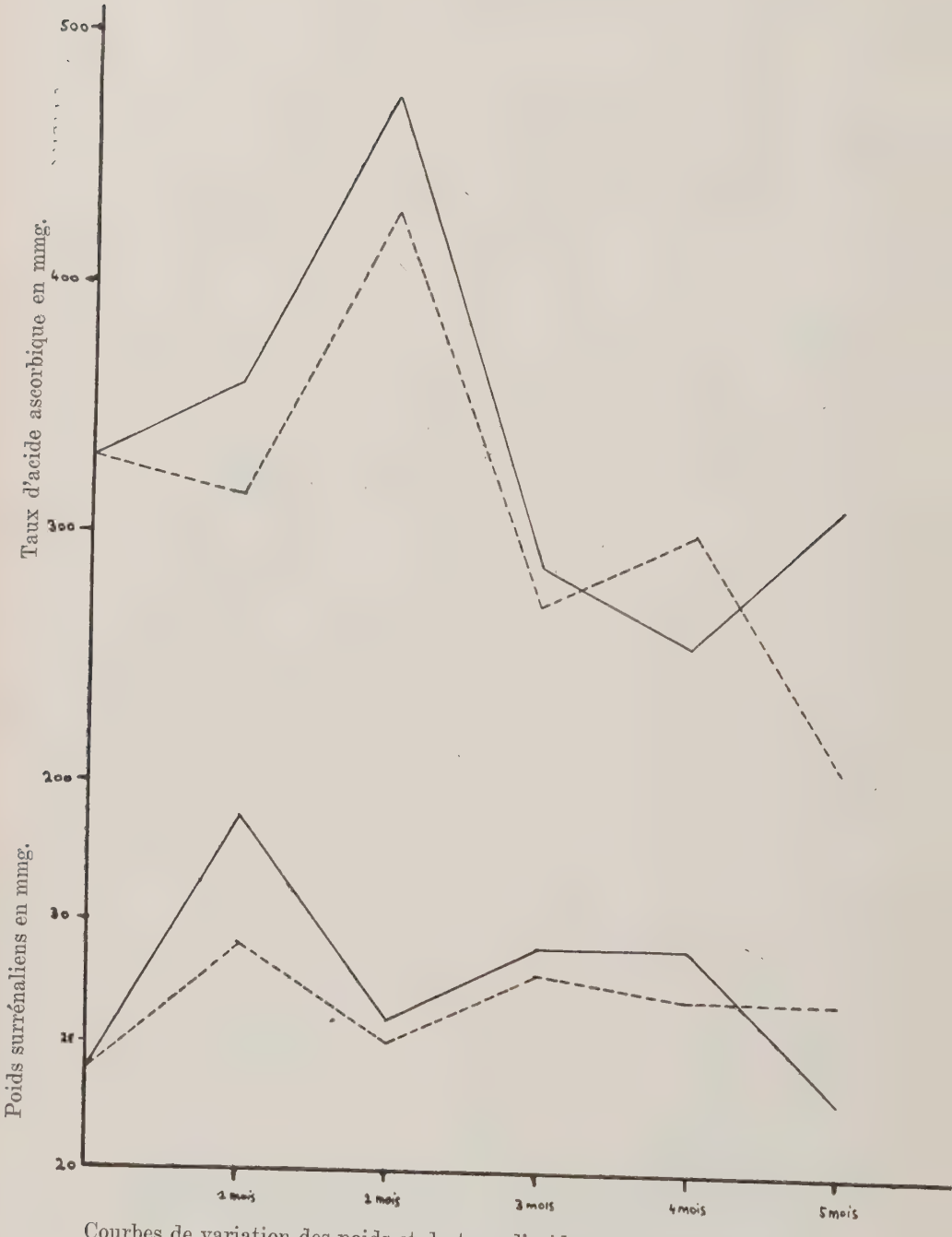
Besta, Valenti et Lenti (3), en 1952, font l'étude de l'élimination urinaire des 17 C.S. et des corticoïdes chez une vingtaine de tuberculeux pulmonaires. En conclusion de leur expérience les auteurs estiment que l'I.N.H. exerce une action stimulante sur la cortico-surrénale : augmentation initiale des 17 C.S. et des 11 O.S. puis notable diminution des 17 C.S. et après 3 mois en moyenne la sécrétion tend à se reéquilibrer. D'après ces auteurs cette action de l'I.N.H. doit être interprétée comme une action pharmacodynamique.

Mais Frawley et Rosch (6), en 1954, parlent des douleurs articulaires, du prurit, de la fièvre thérapeutique et autres manifestations allergiques observées en cours de traitement.

Ces auteurs ont publié les observations de huit malades atteints de tuberculose pulmonaire qui recevaient 3 à 5 mg d'I.N.H. par kilog. (La durée d'administration n'est pas précisée). L'activité surrénale a été déterminée avant et au cours du traitement par l'I.N.H., par l'étude de l'éosinophilie sanguine, des 17 C.S. urinaires, de l'acide urique, de la créatinine, des 17 hydroxycorticostéroïdes urinaires. Le test à l'A.C.T.H. fut pratiqué avant et après le traitement. A part une élévation progressive des éosinophiles, les



Courbes de variation des poids et du taux d'acide ascorbique chez les mâles (dose forte et dose faible).
(Dose forte en traits pleins - Dose faible en pointillé)



Courbes de variation des poids et du taux d'acide ascorbique chez les femelles (dose forte et dose faible).
(Dose forte en traits pleins - Dose faible en pointillé)

autres épreuves n'ont pas montré d'écarts significatifs ou constants par rapport à la normale et dans aucun cas. Frawley et Rosch admettent comme possible que les méthodes biochimiques et biologiques d'appréciation de la fonction cortico-surrénale sont insuffisamment sensibles pour détecter de telles altérations de l'activité cortico-surrénale.

C) Discussion de nos résultats personnels.

Le but de notre travail était d'étudier l'action de l'administration à long terme de l'I.N.H. sur la cortico-surrénale.

Nous allons maintenant analyser nos résultats.

Sur le plan des faits, notre travail aboutit aux conclusions suivantes :

1° En ce qui concerne le poids des glandes, pour les doses fortes, et aussi bien pour les mâles que pour les femelles, il y a à la fin du premier mois une augmentation de poids de 50 %. Au deuxième mois, ces poids reviennent presque à la normale, puisqu'à ce moment l'augmentation n'est plus que d'environ 13 %. Après le deuxième mois, l'évolution pondérale n'est plus la même dans les deux sexes.

Chez les femelles, on assiste au troisième mois à une légère remontée pondérale qui se maintient au quatrième mois, mais au cinquième mois, le poids est revenu à la normale (23 mg). Chez les mâles, la remontée est plus forte au troisième mois ; au quatrième mois, il y a presque un retour à la normale, mais au cinquième, le poids a de nouveau augmenté pour atteindre le chiffre du troisième mois, c'est-à-dire 35 % au-dessus de la normale. En ce qui concerne les doses faibles, les courbes de poids ne sont pas parallèles dans les deux sexes. Chez les femelles, l'augmentation atteint 26 % au premier mois, redescend à moins de 10 % au deuxième mois, ensuite, il persiste pendant les trois derniers mois une augmentation en plateau aux envi-

rons de 20 %. Chez les mâles, l'augmentation est faible les deux premiers mois, d'environ 15 %. Au troisième mois, il existe un clocher à 35 %. Aux deux derniers mois, les poids sont ceux des témoins.

On peut donc dire que, aussi bien chez les mâles que chez les femelles, il y a, pour les doses fortes, une augmentation de poids de 50 % au bout d'un mois. Ensuite le poids varie peu et reste proche de la normale, en restant généralement un peu au-dessus. Pour les doses faibles, la courbe de poids a la même allure générale, mais les variations sont moins marquées.

2° Nous allons maintenant analyser les dosages d'acide ascorbique. Pour les doses fortes, et dans les deux sexes, on assiste à une montée progressive qui atteint son maximum à la fin du deuxième mois (environ 40 %). Cette augmentation est d'ailleurs plus précoce chez les mâles. Il y a ensuite une chute nette au-dessous des chiffres normaux dès le troisième mois, et qui reste égale à elle-même jusqu'à la fin de l'expérimentation. Sauf chez les mâles où la chute est encore plus marquée au cinquième mois. Pour les doses faibles, les courbes d'ascorbie surrénalienne sont parallèles dans les deux sexes. Au premier mois, on assiste à une légère diminution du taux d'acide ascorbique qui monte ensuite au-dessus de la normale au deuxième mois (cette augmentation est d'ailleurs beaucoup plus marquée chez les femelles). Comme pour les doses fortes, il existe une chute en dessous de la normale dès le troisième mois, mais une remontée (plus marquée chez les mâles) au quatrième mois, et de nouveau une chute nette au cinquième mois (environ 40 %).

Donc, en résumé, on constate une augmentation qui atteint son maximum au deuxième mois, puis une chute brutale dès le troisième mois, chute qui s'accentue au cinquième et qui est au moins égale, en valeur absolue, à l'augmentation constatée au deuxième mois.

3° L'étude histologique nous a montré que jusqu'au deuxième mois il y a peu de modifications. On note à ce moment que la charge lipidique est normale ou très peu diminuée. Il existe alors une très importante vascularisation.

A partir du troisième mois, on assiste à des modifications beaucoup plus importantes : Il existe toujours une nette hypervascularisation (on peut se poser la question suivante : n'y a-t-il pas un rapport entre l'augmentation de poids et cette hypervascularisation ? Il faut aussi penser ici à l'action congestionnante connue de l'I.N.H.) la charge lipidique est diminuée et anormale. En effet, les grains lipidiques sont peu nombreux mais sont de grande taille et globuleux. Il apparaît aussi un bouleversement architectural : désorientation trabéculaire et même ébauche de dislocation. En résumé, on constate en fin de traitement un désordre morphologique et topographique.

Nous avons déjà vu que « l'atrophie cortico-surrénale » après cortisonothérapie, se caractérise par une chute précoce et importante du poids de la glande ; c'est ainsi que, au bout de 10 jours, cette atrophie atteint 40 % (page 13). Il a aussi été constaté une chute importante du taux d'acide ascorbique. Il convient d'insister sur cette précocité d'action de la cortisone. D'autre part, cette atrophie après cortisonothérapie est réversible (Winter, Silber et Stoerck).

Tout ceci nous permet de penser que l'I.N.H. n'agit pas de la même façon. Il n'agit pas précocement et différemment dans le temps. En effet, il n'agit pas rapidement puisque l'on assiste à une augmentation progressive du taux d'ascorbie au cours des deux premiers mois. Mais surtout l'I.N.H. agit différemment dans le temps comme nous l'avons vu au paragraphe précédent.

Au lieu de la chute du poids et du taux de l'acide ascorbique provoqués par la cortisonothérapie, l'administration d'I.N.H. provoque d'abord une forte augmentation de poids et ensuite une forte hausse de l'ascorbie surréna-

lienne. Le poids atteignant son maximum au bout d'un mois, et l'ascorbie au bout de deux mois. Par la suite, le poids diminue, mais cette déperdition pondérale est faible, et le poids reste au-dessus de la normale. Par contre, le taux de l'acide ascorbique chute davantage et sa valeur tombe jusqu'à 40 % en dessous de la normale. D'autre part, à ce moment, l'histologie montre un désordre complet au point de vue morphologique.

Il ne paraît pas douteux que sur le plan expérimental, l'I.N.H. inhibe les phénomènes d'apparence inflammatoire liés à l'injection péri-articulaire de formol ; et cela de façon presque aussi satisfaisante que la cortisone elle-même. Il en est de même pour l'œdème à l'ovalbumine.

Donc sur ce plan, on est en droit de parler d'activité comparable à celle de la cortisone. Nous avons axé notre travail et sa discussion sur une autre propriété de la cortisone. Celle de modifier l'histochimie et le poids de la surrénale, dans les conditions que nous avons précédemment expliquées. Mais quelle valeur attribuer aux tests dont nous nous sommes servis ?

En eux-mêmes, il ne semble pas qu'ils puissent constituer une garantie absolue.

1. Le poids des surrénales est variable, d'un sexe à l'autre, et d'un moment à l'autre. Le poids d'un organe, en général, considéré isolément, ne permet pas, en aucun cas, d'en inférer à son fonctionnement, du moins avec précision.

2. L'ascorbie surrénalienne, plus généralement connue sous le nom de test de Sayers, a fait l'objet de critiques sévères sous la plume d'un grand nombre d'auteurs. Il semble tout de même que si la mesure histochimique de l'ascorbie surrénalienne soit de technique et d'interprétation délicates, le dosage chimique de l'acide ascorbique dans sa totalité présente, sous réserve de dosages témoins répétés pour chaque lot en expérience, l'avantage d'être un bon

reflet de l'activité cortico-surrénale. Il est en tout cas infiniment plus intéressant à prendre en considération, même isolément, que le poids surrénalien.

3. L'étude de la charge lipidique par le Cérol B est également un procédé que l'on s'accorde à considérer comme fidèle pour apprécier l'état fonctionnel du cortex surrénal.

Pris isolément, il offre de beaucoup plus grandes difficultés d'interprétation.

4. En combinant l'étude du poids, de l'ascorbie et de l'histochimie lipidique des cortico-surrénales, on possède à n'en pas douter un faisceau d'arguments valables. Il n'est pas dans notre intention d'en tirer des conclusions définitives. Mais au minimum des indications suffisamment objectives pour en tirer les éléments d'une conclusion.

Nous pensons donc qu'il existe une perturbation fonctionnelle du cortex surrénal si on administre pendant longtemps de l'I.N.H. à des rats. Cette perturbation revêt des aspects différents selon le stade de l'expérimentation.

Dans un premier temps (les deux premiers mois), le poids surrénalien augmente, ainsi que l'ascorbie, alors que la charge lipidique se modifie peu. On pourrait admettre que cela correspond à une certaine mise au repos sécrétoire de la glande avec en même temps un accroissement de son anabolisme cellulaire.

Dans un deuxième temps, la glande diminue de poids, perd son acide ascorbique, et subit des lésions morphologiques et cellulaires que l'on interprète difficilement comme fonctionnelles. Cela suggère plutôt une action « toxique » de l'I.N.H. sur la cortico-surrénale dans les conditions expérimentales précisées.

Il n'en reste pas moins que nous ferons en terminant trois remarques :

1° Il est regrettable que, pour des raisons matérielles, nous n'ayons pu doser la charge du sang de nos animaux

en 17 hydroxycorticostéroïdes sanguins. Cela nous aurait peut-être renseigné sur la phase d'exportation, hors de la glande, du produit secrété.

2° Il sera nécessaire de poursuivre au Laboratoire notre expérimentation au delà de cinq mois, afin d'éclaircir deux questions auxquelles nous ne pouvons pas répondre pour le moment :

— Que devient la surrénale dans ces conditions ? Nous avons été frappés par les désordres topographiques qui commencent à se manifester à partir du troisième mois et s'accentuent par la suite. Il serait intéressant de voir si ces perturbations s'accentuent au point de créer au niveau du cortex surrénal des lésions graves. Cette constatation serait du plus haut intérêt, notamment en incitant à la prudence en clinique humaine dans l'administration à long terme d'I.N.H. Peut-être est-ce là la clé de certaines asthénies après I.N.H. longtemps absorbé *per os* ;

— Dans quelle mesure les lésions constatées sont-elles réversibles ? Cette notion serait aussi importante à préciser, pour des raisons générales, et plus particulièrement en clinique humaine dans le cas examiné au paragraphe précédent.

3° Il faut insister sur la grande différence existant entre les doses employées en thérapeutique humaine et celles que nous avons utilisées. En effet, la dose forte qui est de 100 mg par kilog de poids est environ dix fois plus forte que celle que l'on utilise en thérapeutique humaine. Il faut aussi remarquer la faible différence que nous avons constatée entre l'action de la dose forte et celle de la dose faible. Or la dose faible correspond grossièrement aux doses thérapeutiques en clinique humaine.

CONCLUSIONS

L'I.N.H. a été administré, dans l'eau de boisson, à des doses, soit de 10, soit de 100 mg par kilog de poids, pendant des durées allant de un à cinq mois.

L'effet a été apprécié selon trois critères : le poids de la glande surrénale, la richesse totale de la glande en acide ascorbique, l'importance de la couche lipidique.

Dans ces conditions expérimentales, nos observations peuvent se résumer comme suit, aussi bien chez la femelle que chez le mâle :

1° Le poids augmente, en moyenne de 40 %, dans le premier mois, puis retombe à des chiffres voisins de la normale ;

2° La richesse en acide ascorbique s'accroît dans les deux premiers mois, dans des proportions de 40 %, puis diminue progressivement jusqu'au cinquième mois, où elle atteint des chiffres inférieurs de 40 % à la normale ;

3° La couche lipidique ne se modifie guère durant les deux premiers mois; puis elle s'appauvrit, en même temps que se constituent des anomalies de forme, dans les mois suivants. En outre, des modifications très manifestes de la structure générale de la glande apparaissent dans les derniers temps.

Sur ces bases, il est sans doute impossible de proposer une interprétation certaine. Il apparaît possible, toutefois, que ces constatations puissent traduire une mise au repos

progressive, mais lente, de la glande, sous l'action de la drogue. Cet effet serait alors comparable, dans son sens tout au moins, à celui que l'on constate après administration de cortisone, mais celui-ci en diffère, de toutes façons, profondément, par sa précocité et par son intensité.

Il n'est pas impossible, enfin, qu'une action toxique puisse aussi être envisagée.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
R. SIGALAS

Vu :
Le Président du Jury,
R. SARIC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 12 juillet 1956.

Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Antopol (W.). — « Experimental observations with massives doses of Cortisone » (*Amer. Jour. of Path.*, 1951, **27**, 705).

1*bis*. Bennett (W.-A.). — « Histopathological changes in the adrenal and anterior pituitary inpatients treated with cortisone : preliminary impressions » (*Proc. Staff. Meet Mayo Clinic*, 1953, **28**, 658-662).

2. Bertharion (G.). — (Thèse, Bordeaux 1954). — « Recherches expérimentales sur le pouvoir antiphlogistique de l'hydrazide de l'acide isonicotinique. (I.N.H.) »

3. Besta (B.), Valenti (S.), Lenti (R.). — « Azione sulla corteccia surrenale della terapia con isonicotilidrazide » (*Il policlinico*, 1952, **59**, 1181-1186).

4. Covian (M.-R.). — *C.R.S.B.*, 1949, **143**, 1252. — « Variations de l'acide ascorbique de la surrénale chez le rat hypophysaprive. »

5. Domenjoz (R.). — « Die Wirkung von Isonikotinsäurehydrazid auf die Formalinenzündung und das Dextranödem » (*Schw. Med. Woch.*, 1952, **82**, 1023-1025).

6. Frawley (Th.), Rosch (P.-J.). — « Adrenal cortical function during Isoniazid therapy for pulmonary tuberculosis » (*Amer. Rev. of Tub.*, 1954, **70**, 841-851).

7. Fraser (C.-G.), Preuss (E.-S.), Bigford (W.-D.). — « Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy » (*J.A.M.A.*, 1952, **149**, 1542-1543).

8. Ghione (M.), Bolognesi (M.). — « Sulla azione antiessudativa dell'Isoniazide » (*Archivio « E. Maragliano » die Patologia e Clinica*, 1953, **8**, 637-640).

9. Ingle (D.-I.), Higgins (G.-M.), Kendall (E.-C.). — « Atrophy of adrenal cortex in the rat produced by administration of large amounts of cortin » (*Anatomical Record*, 1938, **71**, 363).

9 *bis.* Lewis (R.-A.), Rosemberg (E.), Wilkins (L.). — « The effects of 17 hydroxy 11 dehydrocorticosterone upon the adrenals of normal and hypophysectomised rats maintained with adrenocorticotropin » (*Endocrinology*, 1950, **47**, 414-417).

10. Mac Intosh (H.-W.), Holmes (C.-B.). — « Some evidence suggesting the suppression of adreno-cortical function by cortisone » (*The Lancet*, 1951, **261**, 1061-1069).

11. Roe (J.-H.), Kuether (C.-A.). — « The determination of ascorbic acid in whole blood and urine through the 2-4 dinitrophenylhydrazine derivative of dehydro-ascorbic acid » (*Jour. Biol. Chem.*, 1943, **147**, 399).

12. Saric (R.), Tessier (R.), Rivière (J.), Bertharion (G.). — « Etude comparative des actions inhibitrices de l'hydrazide de l'acide isonicotinique (I.N.H.) et de la cortisone sur le développement de « l'arthrite expérimentale au formol » chez le rat » (*C.R.S.B.*, 1954, **148**, 1811).

13. Sayers (M.-A.), Sayers (G.), Woosury (L.-A.) — « The assay of adreno corticotropic hormone by the adrenal ascorbic acid ; depletion method » (*Endocrinology*, 1948, **42**, 379).

14. Simonnet (H.), Michel (E.), Ségal (V.). — « Taux du cholestérol dans les surrénales du rat normal et du rat castré » (*C.R.S.B.*, 1948, **142**, 379).

15. Sprague (R.-G.), Power (M.-H.), Mason (H.-L.). — « Physiological effects of cortisone and pituitary adreno-corticotropic hormone (A.C.T.H) in man. » (*J.A.M.A.*, 1950, **144**, 1341-1347).

16. Stebbins (R.-B.). — « Cytochemical changes in the adrenal cortex of rat following administration of cortisone » (*Fed. Proc.*, 1950, **9**, 345).

17. Winter (L.), Silber (R.-H.), Stoerk (H.-C.). — « Production of reversible hypo adrenocorticism in rats by prolonged administration of cortisone » (*Endocrinology*), 1950, **47**, 60).

IMPRIMERIE SAMIE
21-23, RUE TEULÈRE
BORDEAUX

Dépôt légal 15 603 3e trimestre 1956